

# AUSLEGESCHRIFT 1 094 264

H 35559 IV b/12p

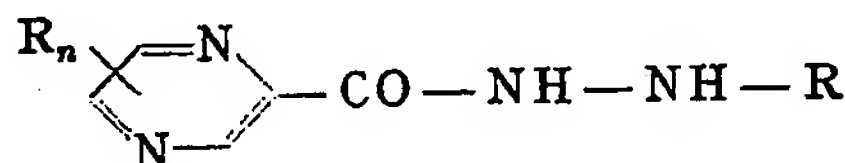
ANMELDETAG: 5. FEBRUAR 1959

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT:

8. DEZEMBER 1960

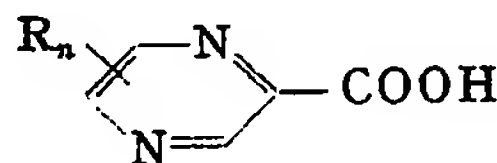
## 1

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Pyrazincarbonensäurehydraziden der allgemeinen Formel

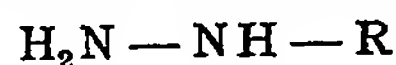


in der  $\text{R}_n$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und R einen Aralkylrest, einen 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden alicyclischen oder einen 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthaltenden gesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, sowie deren Salzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Pyrazincarbonensäure der allgemeinen Formel



unter Zusatz eines Carbodiimides oder einen Alkylester dieser Säure unter Abspaltung von Alkoholen mit einem substituierten Hydrazin der allgemeinen Formel



wobei  $\text{R}_n$  und R die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt oder ein Pyrazincarbonensäurehydrazid mit einer aromatischen, araliphatischen, einer 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden alicyclischen oder einer 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Carbonylverbindung am  $\text{N}^2$ -Atom kondensiert, das Reaktionsprodukt hydriert und gegebenenfalls die jeweils erhaltenen Hydrazide in deren Salze überführt.

Die Verfahrensprodukte bzw. deren Salze besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften. Sie hemmen die Monoaminoxidase; einzelne Vertreter zeichnen sich durch ihre ausgeprägte antidepressive Wirksamkeit aus und wirken bei Kachexie gewichtssteigernd.

### Beispiel 1

#### 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-isopropyl-hydrazin

Zu einer Suspension von 24,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäure in 300 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 14,8 g Isopropylhydrazin in 50 ml Methylenchlorid gefügt, worauf eine Lösung von 20,6 g Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml Methylenchlorid innerhalb etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rühren zugetropft wird. Man rührt 2 bis 3 Stunden weiter, nutsch den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einem heißen Gemisch aus 100 ml hochsiedendem Petroläther und 70 ml Essigester auf und nutsch nach dem Erkalten den als Nebenprodukt ent-

## Verfahren zur Herstellung von auf die Monoaminoxidase hemmend wirkenden Pyrazincarbonensäurehydraziden

### Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft,  
Basel (Schweiz)

Vertreter: G. Schmitt, Patentanwalt,  
Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3

Beanspruchte Priorität:  
Schweiz vom 21. Februar 1958

Dr. Max Gerecke, Basel,  
Dr. Otto Straub, Bottmingen,  
Dr. Hugo Gutmann, Birsfelden,  
und Dr. Paul Zeller, Neuallschwil (Schweiz),  
sind als Erfinder genannt worden

## 2

standenen Pyrazin-(2)-carbonyl-dicyclohexyl-harnstoff ab. Nun engt man das Filtrat ein, behandelt den Rückstand mit Wasser, filtriert von Ungelöstem ab, dampft das Filtrat wieder im Vakuum zur Trockne ein und fraktioniert den öligen Rückstand im Hochvakuum. Man erhält dabei das 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-isopropylhydrazin vom Siedepunkt 105 bis 106°C/0,1 mm als gelbes, viskoses Öl, das alsbald kristallin erstarrt. Schmelzpunkt: 80 bis 82°C.

### Beispiel 2

7,2 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 8,6 g Benzylhydrazin werden  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird in 20 ml Methanol gelöst und langsam mit 125 ml Wasser verdünnt, wobei Kristallisation eintritt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit 100 ml 3n-Natronlauge geschüttelt und das erhaltene Gemisch filtriert. Das Filtrat wird durch Zufügen von konzentrierter Salzsäure auf pH 7 gebracht, worauf 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-benzyl-hydrazin auskristallisiert. Das Kristallisat wird getrocknet und aus Äther—Petroläther umkristallisiert, wobei farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 77 bis 78°C erhalten werden. Das in ätherischer Lösung mit einem Äquivalent alkoholischer

009 677/443

Salzsäure bereitete Hydrochlorid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol—Äther bei 195 bis 197°C.

### Beispiel 3

15 g Pyrazin-(2)-carbonsäure-hydrazid werden in einem Gemisch aus 200 ml Aceton und 200 ml Alkohol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton—Petroläther umkristallisiert, Schmelzpunkt 142 bis 144°C. 15 g des so erhaltenen 1-[Pyrazin-(2)-carbonyl]-2-isopropyliden-hydrazin werden in 1 l Methylalkohol in Gegenwart von 0,3 g Palladiummohr und 3 g Tierkohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis ein Äquivalent Wasserstoff aufgenommen ist. Nach dem Abfiltrieren wird im Vakuum destilliert. Die bei 97°C/0,05 mm übergehende Fraktion besteht aus 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-isopropylhydrazin, welches beim Stehenlassen kristallisiert. Schmelzpunkt 80 bis 82°C.

### Beispiel 4

Ein Gemisch aus 13,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 17 g (1-Phenyläthyl)-hydrazin wird 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verrieben. Das auskristallisierte Produkt wird zur Reinigung in 150 ml 3 n-Natronlauge gelöst und von wenig Unlöslichem abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure auf pH 7 bis 8 gebracht, das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Äther erhält man 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-(1-phenyläthyl)-hydrazin in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 92 bis 93°C.

### Beispiel 5

Ein Gemisch aus 13,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 19 g (1-Phenylpropyl)-hydrazin wird 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verrieben. Das auskristallisierte Produkt wird zur Reinigung in 150 ml 3 n-Natronlauge gelöst und von wenig Unlöslichem abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure auf pH 7 bis 8 gebracht, das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Äther erhält man 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-(1-phenylpropyl)-hydrazin in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C.

### Beispiel 6

13,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 15 g Äthylhydrazin werden 3 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Man dampft im Vakuum ein und verreibt den Rückstand mit 100 ml Äther. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert und aus Äther umkristallisiert. Man erhält 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-äthylhydrazin vom Schmelzpunkt 59 bis 60°C.

### Beispiel 7

13,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 26 g n-Heptylhydrazin werden 3 Stunden auf 90 bis 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen löst man in 200 ml Äther und wäscht viermal je mit 100 ml Wasser. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand unter Eiskühlung mit 100 ml 3 n-Natronlauge verrieben, wobei fast alles in Lösung geht. Die Lösung wird in konzentrierter Salzsäure auf pH 7 gebracht, worauf sich ein Öl abscheidet, das langsam kristallisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-n-heptylhydrazin vom Schmelzpunkt 53 bis 54°C.

### Beispiel 8

13,8 g Pyrazin-(2)-carbonsäuremethylester und 14 g Cyclohexylhydrazin werden 5 Stunden auf 90 bis 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml 3 n-Natronlauge unter Eiskühlung verrieben, nach Zusatz von Kohle filtriert und das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure auf pH 7 gebracht. Das ausgeschiedene Öl kristallisiert nach einiger Zeit. Das Kristallisat wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äther—Petroläther umkristallisiert. Man erhält 1-[Pyrazin-(2')-carbonyl]-2-cyclohexylhydrazin vom Schmelzpunkt 118 bis 119°C.

### Beispiel 9

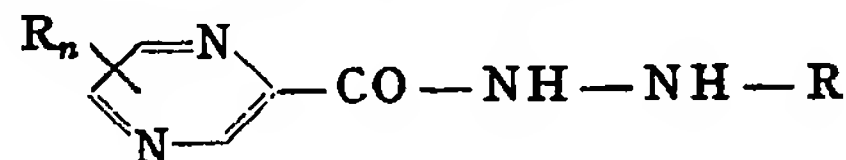
15,2 g 5-Methylpyrazin-(2)-carbonsäuremethylester werden mit 24,5 g Benzylhydrazin 2 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Wasser unter Eiskühlung verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Eiskühlung mit 150 ml 3 n-Natronlauge verrieben. Man filtriert mit Kohle und stellt das Filtrat mit konzentrierter Salzsäure auf pH 7. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äther—Petroläther umkristallisiert. Man erhält 1-[5-Methylpyrazin-(2)-carbonyl]-2-benzylhydrazin vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C.

Der als Ausgangsmaterial benötigte 5-Methylpyrazin-(2)-carbonsäuremethylester war auf folgende Weise hergestellt worden:

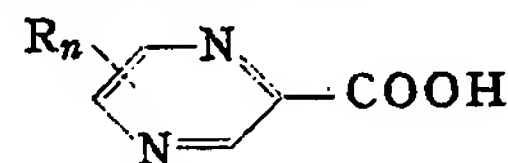
13,8 g 5-Methylpyrazin-(2)-carbonsäure wurden in 300 ml einer 45%igen Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol gelöst und 1 Tag stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der kristalline Rückstand in wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat und Äther verrieben. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert, wobei man 5-Methylpyrazin-(2)-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 96 bis 97°C erhielt.

### PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von auf die Monoaminoxidase hemmend wirkenden Pyrazincarbonsäurehydraziden der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}_n$  Wasserstoff oder Alkylgruppen und R einen Aralkylrest, einen 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden alicyclischen oder einen 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthaltenden gesättigten, geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Pyrazincarbonsäure der allgemeinen Formel



unter Zusatz eines Carbodiimides oder einen Alkylester dieser Säure unter Abspaltung von Alkoholen mit einem substituierten Hydrazin der allgemeinen Formel



wobei  $\text{R}_n$  und R die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt oder ein Pyrazincarbonsäurehydrazid mit

5

einer aromatischen, araliphatischen, einer 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltenden alicyclischen oder einer 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Carbonylverbindung am N<sup>2</sup>-Atom kondensiert, das Reaktionsprodukt hydriert, und ge-

6

gebenenfalls die jeweils erhaltenen Säurehydrazide in deren Salze überführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Deutsche Patentschrift Nr. 632 257.